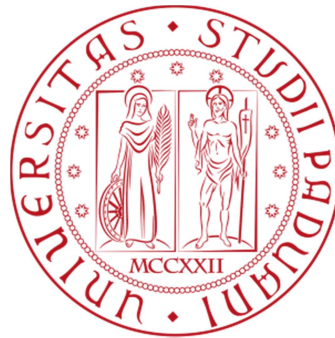


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia Molecolare



ELABORATO DI LAUREA

**FATTORI GENETICI E AMBIENTALI ALLA BASE DELL'ANORESSIA
NERVOSA**

Tutor: Prof.ssa Federica Sandrelli

Dipartimento di Biologia

Laureanda: Alessandra Becciu

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

ABSTRACT.....	V
1. INTRODUZIONE GENERALE: L' ANORESSIA NERVOSA.....	1
1.1 CENNI STORICI.....	3
2. LA GENETICA NELL'ANORESSIA NERVOSA.....	4
2.1 STUDI SUI GEMELLI.....	4
2.2 PRINCIPI DELL' ANALISI GWAS.....	5
2.3 APPROCCI INTEGRATIVI PER L'INTERPRETAZIONE DEI LOCI GWAS.....	6
2.3.1 META-ANALISI.....	7
2.3.2 eQTL.....	7
2.3.3 INTERAZIONI REGOLATORIE DELLA CROMATINA.....	7
2.3.4 MAGMA.....	7
2.4 RISULTATI DELL'ANALISI GWAS.....	8
3. FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALE.....	9
3.1 PRINCIPALI FATTORI AMBIENTALI.....	10
3.2 INTERAZIONE GENE-AMBIENTE.....	11
3.3 TRASMISSIONE DEL RISCHIO.....	12
4. TERAPIE.....	13
4.1 TERAPIE PSICOLOGICHE.....	13
4.2 TERAPIE FARMACOLOGICHE.....	13
4.3 PROSPETTIVE FUTURE.....	14
5. CONCLUSIONI.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	17

ABSTRACT

Il seguente elaborato presenta un'analisi di diversi studi scientifici riguardanti l'anoressia nervosa con l'obiettivo di approfondire il ruolo dei fattori genetici e ambientali nello sviluppo di questa malattia. Gli articoli esaminati comprendono studi di associazione genome-wide (GWAS) e studi su gemelli e familiari, che hanno evidenziato una significativa componente ereditaria, compresa tra il 50% e 60% e hanno permesso di identificare loci genetici specifici associati a questo disturbo alimentare. Le regioni genomiche coinvolte prendono parte a diversi processi neurologici e metabolici. Inoltre, è stata anche considerata l'influenza della componente sociale e culturale oltre all'ambiente familiare, come fattori che assieme alla predisposizione genetica aumentano il rischio di sviluppare l'anoressia nervosa, che è quindi definito un disturbo multifattoriale in quanto è legato all'interazione di più varianti. Infine, per quanto riguarda le terapie vengono presentate primariamente quelle di tipo psicologico, che hanno però risultati variabili e non sono sempre efficaci.

1. INTRODUZIONE GENERALE: L'ANORESSIA NERVOSA

L'anoressia nervosa è un disturbo metabo-psichiatrico complesso caratterizzato dalla paura di ingrassare, una restrizione eccessiva dell'alimentazione, alterazione dell'immagine corporea, e deriva dalla combinazione di fattori genetici e fattori ambientali (1).

L'anoressia rientra nella categoria dei disturbi alimentari che comprende un ampio spettro di disordini come la bulimia nervosa e il binge eating disorder. La bulimia nervosa è caratterizzata da abbuffate ricorrenti seguite da comportamenti compensatori di solito caratterizzati dall'induzione del vomito, a differenza del binge eating disorder che invece presenta episodi di abbuffate che però non sono seguite da comportamenti compensatori. Altri disturbi alimentari noti sono pica e rumination disorder, che a differenza dei disturbi del comportamento alimentare classici sopra elencati, che sono legati a peso e immagine corporea, sono disturbi dell'alimentazione, tipici in bambini e persone che però non presentano l'ossessione per il peso e la propria immagine.

L'anoressia non si limita a una semplice restrizione alimentare ma comprende anche una serie di comportamenti patologici, tra cui la conta ossessiva delle calorie, rituali alimentari molto rigidi ed un eccessivo volume di attività fisica (1). Gli individui affetti presentano anche dismorfismo corporeo (1), cioè una percezione alterata della propria immagine corporea, che li porta a percepire il proprio corpo come sovrappeso anche quando si trovano in una condizione di sottopeso grave.

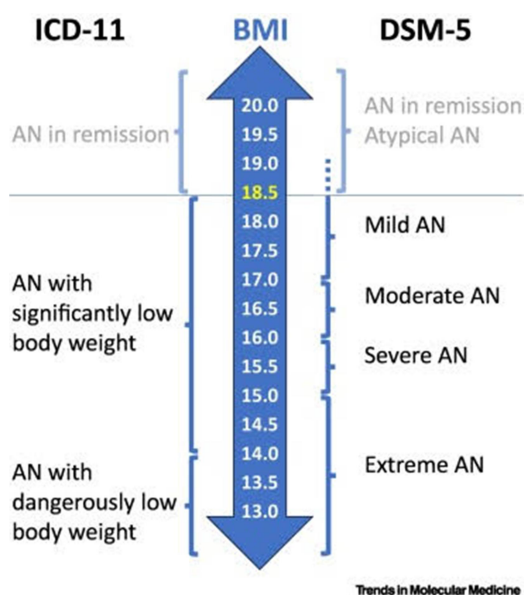


Figura 1. Rappresentazione schematica delle principali caratteristiche cliniche dell'anoressia, tratta da (8).

L'individuo affetto da questa malattia presenta un basso indice di massa corporea (Body Mass Index: BMI), un parametro che si calcola dividendo il peso corporeo, espresso in chilogrammi, per il quadrato dell'altezza, espressa in metri. Sebbene non abbia un valore assoluto, è considerato una stima utile, perché fornisce un'informazione approssimativa dello stato nutrizionale di una persona. In base ai criteri clinici l'anoressia nervosa può essere classificata in diverse forme, come mostrato nella Figura 1, secondo il DSM-5, che è il manuale diagnostico di riferimento dei disturbi psichiatrici viene infatti suddivisa in i) lieve con un $BMI \geq 17$, ii) moderata $16 < BMI < 16.99$, iii) grave $15 < BMI < 15.99$ ed iv) estrema con $BMI < 15$. Invece l'ICD-11, che è l'undicesima edizione della classificazione internazionale delle malattie pubblicata dall'organizzazione mondiale della sanità, riporta una distinzione meno dettagliata dividendo la malattia in 2 condizioni: la prima determinata da un peso significativamente basso con $14 < BMI < 18.5$ e la seconda con un peso pericolosamente basso con $BMI < 14$.

Gli individui affetti da anoressia nervosa hanno un rischio di morte significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale, fino a 5 o a 6 volte maggiore, dovuta a complicanze mediche come malnutrizione o problematiche cardiovascolari ma anche per cause psichiatriche come suicidio indotto da uno stato depressivo (1). È nota, infatti, la correlazione tra disturbi psichiatrici e anoressia che spesso si presentano insieme. In questi casi si parla di comorbidità, una condizione che suggerisce la presenza di fattori genetici e psicologici condivisi (1). L'anoressia presenta tra i più alti tassi di comorbidità tra i disturbi psichiatrici. Tra le principali complicanze a livello sistemico troviamo: alterazioni cardiovascolari come bradicardia (la frequenza cardiaca a riposo caratterizzata da valori al di sotto dei 60 battiti al minuto) o aritmie (alterazione della normale frequenza del battito cardiaco); disturbi endocrini come amenorrea (assenza o interruzione del ciclo mestruale, dovuta al sottopeso ed una percentuale troppo bassa di massa grassa) o alterazioni metaboliche, nonché osteoporosi. Nei casi più gravi la condizione di malnutrizione prolungata può compromettere il funzionamento di diversi organi.

Dal punto di vista epidemiologico, l'anoressia nervosa è un disturbo che affligge maggiormente il sesso femminile e la fascia di età adolescenziale. In media colpisce 0.9-4% delle donne e 0.3% degli uomini e ha un tasso di mortalità annuale più elevato rispetto ad altri disturbi psichiatrici (1). Attualmente questa malattia sta colpendo sempre più giovani con un aumento della percentuale di adolescenti affetti, di età inferiore ai 15 anni. L'incremento dell'incidenza è stato ulteriormente

accentuato durante il periodo della pandemia da Covid, associato ad un aumento di isolamento sociale, stress psicologico ed uso eccessivo dei social media (1).

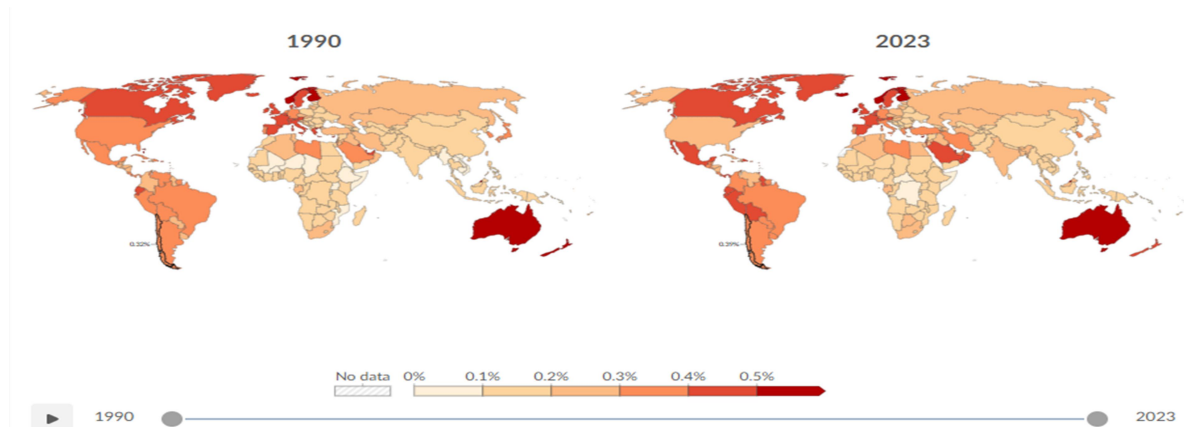


Figura 2. Andamento della prevalenza dei disturbi alimentari, in particolare bulimia e anoressia, nella popolazione mondiale dal 1990 al 2023. Tratta da Our World in data (9).

Come riportato in Figura 2 l'anoressia è presente in tutto il mondo, e non riguarda solo esclusivamente i paesi occidentali. A livello globale si stima che sia la causa di morte di decine di migliaia di persone. La maggiore incidenza nelle donne è stata attribuita a fattori socioculturali e a pressioni verso modelli estetici di estrema magrezza; tuttavia, negli ultimi anni c'è stato un aumento dei casi anche nel sesso maschile, implicando quindi una diffusione maggiore del disturbo nella popolazione.

1.1 CENNI STORICI

L'anoressia cominciò a essere riconosciuta come una patologia nel XIX secolo, quando nel 1873 William Gull ed Ernest-Charles Lasègue formularono una prima descrizione dal punto di vista clinico. Ciononostante, alcuni comportamenti compatibili con questa patologia sembrano essere stati presenti anche in epoche precedenti. Infatti, nel corso della storia, sono stati descritti casi di personaggi che manifestavano atteggiamenti riconducibili a un forte controllo del peso e dell'alimentazione, come nel caso dell'imperatrice Elisabetta d'Austria (1837-1898). Un altro caso interessante è quello del digiuno religioso associato a motivi spirituali, che consisteva nella scelta consapevole e spesso temporanea di astenersi dal cibo. Nonostante questo comportamento non possa essere considerato patologico, anticipa storicamente l'anoressia.

2. LA GENETICA NELL'ANORESSIA NERVOSA

2.1 STUDI SUI GEMELLI E FAMILIARI

Gli studi sui gemelli sono uno strumento importante per analizzare il ruolo che la componente genetica gioca nello sviluppo di disturbi o malattie complesse. In particolare, si basano sul confronto tra gemelli monozigoti e dizigoti. I gemelli dizigoti presentano una similarità a livello genomico pari al 50%, in quanto derivano da due ovuli diversi fecondati da due spermatozoi diversi, risultando geneticamente simili come dei fratelli; per contro i gemelli monozigoti presentano una similarità pari al 100%, derivando dallo stesso ovulo fecondato da un unico spermatozoo che si divide in 2 embrioni, che saranno dello stesso sesso e risulteranno geneticamente identici. Se una malattia ha una componente genetica, è più probabile che entrambi i gemelli monozigoti siano affetti rispetto ai gemelli dizigoti. Questo fenomeno viene definito concordanza: una maggiore concordanza nei gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti suggerisce quindi un possibile contributo della genetica allo sviluppo della malattia.

Relativamente all'anoressia nervosa, studi classici e più recenti hanno evidenziato una concordanza pari al 44% in gemelli monozigoti e pari al 12.5% in quelli dizigoti, suggerendo l'influenza dei geni nella patogenesi della malattia (2).

In particolare, gli studi di epidemiologia hanno dimostrato che nel caso dell'anoressia nervosa la componente ereditaria è compresa tra valori 48%-74%, la restante percentuale è quindi associata a fattori ambientali (3). Anche gli studi familiari evidenziano un maggiore rischio di sviluppare la malattia associato a parenti di primo grado rispetto alla popolazione generale.

Un recente studio condotto in Svezia ha analizzato 8462 individui con anoressia nervosa e 19814 individui con disturbo ossessivo compulsivo (OCD) e i loro parenti di primo, secondo, terzo grado e individui randomici con i rispettivi parenti e ha evidenziato una correlazione tra i due disturbi. Il rischio di sviluppare anoressia nervosa in individui con OCD era significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale. In particolare, è interessante notare che in questo studio i parenti di primo e secondo grado degli individui con OCD presentavano un rischio di sviluppare anoressia nervosa con una gravità direttamente proporzionale al grado di parentela (3). Ciò ha evidenziato la possibile relazione genetica tra i due disturbi. Inoltre, ad ulteriore sostegno di una componente genetica condivisa tra anoressia nervosa e OCD, alcuni studi hanno evidenziato una correlazione significativa pari a 0.45 tra i due disturbi (4), suggerendo una parziale condivisione delle varianti genetiche ad essi associate.

2.2 ANALISI GWAS

Gli studi di associazione genome-wide (GWAS) sono uno strumento importantissimo per gli studi genetici associati a patologie complesse. Permettono di identificare varianti genomiche a singolo nucleotide (SNP), che sono associate statisticamente con il rischio di sviluppare una malattia o un particolare disturbo o carattere. È un processo che consiste nel campionare i genomi di diverse persone cercando le varianti che occorrono maggiormente in coloro affetti da una certa patologia, a differenza degli individui sani, usati come gruppo di controllo. In un GWAS vengono quindi confrontati due gruppi di persone al fine di identificare varianti specifiche. Ciò differisce dagli studi sui gemelli che hanno come scopo l'osservazione della presenza di una componente genetica associata alla patologia, ma non ricercano la porzione genomica di interesse; infatti, si limitano a valutare l'eventuale presenza di un contributo ereditario. Una volta che le varianti sono state identificate, esse sono utilizzate per la ricerca di SNP prossime/vicine che anch'esse contribuiscono direttamente alla malattia. Nel concreto si parla di analisi di SNP, ovvero polimorfismi a singolo nucleotide, corrispondenti alla classe più frequente e semplice di polimorfismi.

Uno dei principali studi GWAS sull'anoressia nervosa, è quello condotto ad opera di Watson et al. nel 2019, in cui hanno analizzato un ampio campione composto da 16992 individui affetti e 55525 soggetti sani che fungevano da controllo, tutti di discendenza europea (17 paesi) (4). I soggetti appartenenti ai due gruppi sono stati selezionati dopo una analisi statistica che ha garantito l'assenza di bias dovuti alla stratificazione della popolazione (presenza di differenze genetiche tra gruppi di individui di origine diverse, ciò potrebbe falsare i risultati). Inoltre, per ottenere un quadro completo della possibile distribuzione delle varianti genetiche, i diversi campioni sequenziati sono stati analizzati per la presenza di varianti sia a livello degli autosomi che del cromosoma sessuale X. I risultati ottenuti hanno evidenziato la presenza di 8 loci significativi associati alla patologia (4). I risultati dello studio suggeriscono una natura poligenica, che va ad indicare che non esiste il gene dell'anoressia nervosa, ma la manifestazione della patologia è associata a più loci.

Dallo studio è emerso che ogni SNP individuato sembra contribuire in modo indipendente allo sviluppo della malattia. Al fine di comprendere le funzioni biologiche possibilmente implicate al rischio di sviluppare l'anoressia, i loci identificati sono stati annotati per individuare i geni codificanti proteine localizzati in queste regioni. La Tabella 1 riassume gli 8 loci identificati, indicando per ciascun la SNP principale, il gene più prossimo ad esso associato e la significatività statistica. È importante

sottolineare che l'associazione tra SNP e il gene più vicino riportato non implica necessariamente la causalità di esso, poichè le varianti geniche possono influenzare anche geni lontani. Inoltre, il cromosoma X non ha evidenziato alcun locus di particolare rilevanza che raggiungesse una significatività a livello genome-wide (4). Analizzando l'ereditabilità degli SNP si ottengono valori compresi tra 11-17%, indicando che solo una parte del contributo genetico complessivo è data dalle varianti identificate (4). Ciò conferma la natura poligenica della malattia, caratterizzata dal contributo degli SNP che insieme ad altri fattori genetici ancora da individuare, e ambientali determinano la patogenesi di anoressia nervosa.

Locus	Chr	Basepair region		Lead SNP	BP	P	A1/A2	OR	s.e.	Freq	Type	Number of genes	Nearest gene
		range left	range right										
1	3	47588253	51368253	rs9821797	48718253	6.99E-15	A/T	1.17	0.02	0.12	multigenic	111	<i>NCKIPSD</i>
2	11	114997256	115424956	rs6589488	115096956	6.31E-11	A/T	1.14	0.02	0.13	single-gene	1	<i>CADM1</i>
3	2	53881813	54362813	rs2287348	54039813	5.62E-09	T/C	1.11	0.02	0.16	multigenic	13	<i>ASB3, ERLEC1</i>
4	10	131269764	131463964	rs2008387	131448764	1.73E-08	A/G	1.08	0.01	0.33	single-gene	2	<i>MGMT</i>
5	3	70670750	71074150	rs9874207	71019750	2.05E-08	C/T	1.08	0.01	0.49	single-gene	2	<i>FOXP1</i>
6	1	96699455	97284455	rs10747478	96901455	3.13E-08	T/G	1.08	0.01	0.41	single-gene	2	<i>PTBP2</i>
7	5	24945845	25372845	rs370838138	25081845	3.17E-08	G/C	1.08	0.01	0.56	intergenic	0	<i>CDH10</i>
8	3	93968107	95059107	rs13100344	94605107	4.21E-08	T/A	1.08	0.01	0.54	intergenic	2	<i>NSUN3</i>

Tabella 1. Principali loci associati all'anoressia nervosa identificati da Watson et al. (2019) (4)

Nonostante la natura informativa dei GWAS, che rappresentano un punto di partenza grazie all'identificazione degli 8 loci significativi, è necessario integrare approcci aggiuntivi come le analisi di espressione genica quantitativa (eQTL) e interazioni regolatorie della cromatina, al fine di ottenere un quadro più completo della base genetica della malattia. Questi approcci hanno permesso infatti di identificare 121 geni potenzialmente coinvolti nell'anoressia nervosa (4).

2.3 APPROCCI INTEGRATIVI PER L'INTERPRETAZIONE DEI LOCI GWAS

I metodi descritti di seguito rappresentano i principali approcci statistici e bioinformatici usati nello studio di Watson et al. (2019) per l'interpretazione dei risultati ottenuti dalle analisi GWAS.

2.3.1 META-ANALISI

La meta-analisi è una procedura statistica che consiste nel combinare i dati di più studi indipendenti relativi a uno stesso problema scientifico, aumentando la numerosità campionaria e la potenza statistica dell'analisi. Questo metodo è importante negli studi GWAS in quanto molte varianti genetiche associate alle diverse patologie presentano effetti di piccola entità che possono risultare non rilevabili in campioni di dimensioni ridotte. Nello studio condotto da Watson et al. (4), i dati sono stati raccolti a partire da diverse coorti internazionali e combinati attraverso meta-analisi, ottenendo un campione molto ampio e permettendo di identificare gli otto loci significativi riguardanti l'anoressia nervosa. Inoltre, questa metodologia consente di aumentare l'affidabilità dei risultati in quanto riduce la variabilità dovuta ai singoli studi.

2.3.2 eQTL

Gli expression quantitative trait loci (eQTL) sono regioni genomiche che presentano delle varianti genetiche che influenzano il livello di espressione di uno o più geni. Questa tecnica permette quindi di valutare se un SNP identificato attraverso GWAS sia associato a variazioni nell'espressione genica, fornendo quindi delle informazioni sul possibile significato funzionale di questa variante. L'analisi eQTL consiste nel confrontare il genotipo di un determinato SNP con i livelli di espressione genica misurati in un tessuto specifico; quindi, se due individui aventi varianti diverse di uno stesso SNP mostrano livelli differenti di espressione di un gene specifico, si può ipotizzare un ruolo della variante nella regolazione dell'espressione genica. Le analisi eQTL consentono di collegare gli SNP individuati, a geni rilevanti dal punto di vista biologico, anche quando risultano in regioni distanti tra loro.

2.3.3 INTERAZIONI REGOLATORIE DELLA CROMATINA

Le interazioni regolatorie della cromatina sono una metodologia usata per lo studio dell'organizzazione tridimensionale del DNA all'interno del nucleo. Nonostante due regioni genomiche possano essere distanti lungo la sequenza lineare del DNA, il ripiegamento della cromatina può portarle a interagire in quanto fisicamente vicine, ciò consente a elementi regolatori come enhancer e promotori di giocare un ruolo sull'espressione genica, influenzandola. Questa analisi risulta quindi importante perché permette di identificare geni che potrebbero essere regolati da SNP associati alla patologia, nonostante non si trovino nelle sue immediate vicinanze.

2.3.4 MAGMA

Il multi-marker analysis of genomic annotation è uno strumento bioinformatico usato

per analizzare i risultati ottenuti tramite GWAS a livello genico. MAGMA consente di raggruppare le informazioni provenienti da più varianti genetiche appartenenti alla stessa regione e valutarne l'associazione con specifici geni, a differenza del GWAS che invece identifica i singoli SNP associati alla malattia. Questo approccio combina gli effetti di più SNP legati a uno stesso gene permettendo di valutare la correlazione complessiva tra il gene e la patologia in esame.

2.4 RISULTATI DELL'ANALISI GWAS

Il risultato delle analisi combinate evidenzia l'importanza di 4 loci principali dove mappano 4 geni codificanti proteine: Cell Adhesion Molecule 1 (*CADM1*) nel locus 2, il O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (*MGMT*) nel locus 4, il Forkhead Box P1 (*FOXP1*) nel locus 5, il Polypyrimidine Tract Binding Protein (*PTBP2*) nel locus 6(4). Inoltre, per quanto riguarda il locus 5, oltre a *FOXP1*, è stato identificato anche G Protein-Coupled-Receptor 27 (*GPR27*), un gene lontano che indica che gli effetti genici possono anche essere distanti (Tabella 1) (4). Nel locus intergenico 7 non sono state trovate né interazioni regolatorie della cromatina, né eQTL, quindi rimane dubbio cosa avvenga a livello di quella posizione genomica. Ciò è diverso invece per il locus intergenico 8 che presenta risultati con entrambi i metodi, identificando connessioni con i geni *PROS1* e *ARL13B* (4). Per quanto riguarda i loci più complessi: loci multigenici 1 e 3, i risultati ottenuti tramite eQTL e interazioni cromatiniche sono molteplici e precludono l'identificazione di singoli geni (4). Si conclude così che i 4 geni *CADM1*, *MGMT*, *FOXP1*, *PTBP2* giocano un ruolo nella eziologia dell'anoressia nervosa. In particolare *CADM1* codifica per una proteina coinvolta nell'adesione cellulare e nella comunicazione tra neuroni; *MGMT* codifica per un enzima coinvolto nei processi di riparazione del DNA causati da metilazione anomala, contribuendo alla stabilità cellulare; *FOXP1* codifica per un fattore di trascrizione cruciale nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso; *PTBP2* è invece implicato nella regolazione dello splicing del RNA, un processo fondamentale per l'espressione genica dei neuroni. I geni associati all'anoressia nervosa risultano principalmente espressi a livello del sistema nervoso centrale, in particolare gli specifici tipi di neuroni coinvolti nei meccanismi di regolazione del comportamento alimentare e della ricompensa, suggerendo un ruolo importante dei circuiti cerebrali nella patogenesi della malattia.

Eseguendo un'ulteriore analisi genomica con MAGMA si nota un'associazione con il gene Neural Cell Adhesion Molecule (*NCAM1*), la cui espressione aumenta in risposta a restrizione alimentare in un modello di roditore, suggerendo un probabile coinvolgimento di questo gene nei meccanismi neurologici associati all'anoressia

nervosa (4). Effettuando un'analisi multi-tratto si confrontano i dati ottenuti con altri studi GWAS relativi ad altri fenotipi come: BMI, diabete di tipo 2, colesterolo HDL, schizofrenia, nevroticismo, educazione, per evidenziare quindi se gli SNP e geni apparsi significativi per anoressia nervosa, corrispondano ad altri tratti comportamentali o biologici (4). Tra questi ,7 loci appaiono indipendenti, mentre il locus 2 sul cromosoma 11, corrispondente a *CADM1*, potrebbe essere legato anche al diabete2, implicando che alcuni geni siano condivisi tra malattie (4). Questi risultati risultano coerenti con quanto discusso negli studi familiari, rafforzando l'ipotesi di una base genetica comune.

Analizzando le correlazioni genetiche tra anoressia nervosa e diversi parametri metabolici tra cui massa grassa, massa priva di grasso, BMI, obesità, diabete di tipo 2 ,insulina a digiuno, insulino-resistenza, leptina e colesterolo HDL, solo l'ultimo presenta una correlazione positiva con il disturbo alimentare (4), indicando che i fattori genetici associati alla malattia sono anche legati a specifiche caratteristiche metaboliche e supportando l'ipotesi che la patologia presenti anche una componente metabo-psichiatrica. Invece, la correlazione negativa degli altri parametri non indica un'assenza di relazione, bensì una relazione inversa, a significare che le varianti genetiche associate all'anoressia corrispondono a valori più bassi di BMI e altri tratti metabolici. Nonostante ciò, ulteriori analisi hanno evidenziato che anche escludendo l'effetto del BMI, le associazioni tra parametri metabolici e la malattia risultano ancora presenti, suggerendo un'indipendenza della componente metabolica nello sviluppo di AN (4).

Nel complesso i risultati dei diversi studi GWAS evidenziano come l'anoressia nervosa presenti una complessa base genetica e soprattutto multifattoriale (4).

3. FATTORI DI RISCHIO AMBIENTALE

Nonostante l'anoressia nervosa presenti una significativa componente ereditaria, essa non è sufficiente per spiegare lo sviluppo della malattia. Infatti, numerosi studi hanno evidenziato il ruolo dei fattori ambientali, che possono contribuire all'insorgenza della patologia ed al suo mantenimento tramite la loro interazione con la predisposizione genetica individuale. Difatti non tutti gli individui geneticamente predisposti presentano il disturbo, suggerendo la presenza di ulteriori fattori di rischio coinvolti. In particolare, i fattori ambientali come eventi stressanti, fattori socioculturali, dinamiche familiari e particolari esperienze impattanti possono contribuire all'insorgenza della malattia o anche al suo mantenimento. È importante analizzare

quindi il modello dell'interazione gene-ambiente (5) secondo cui la risposta a stimoli ambientali dipende in parte dalla genetica.

3.1 PRINCIPALI FATTORI AMBIENTALI

La letteratura evidenzia che diversi fattori, come quelli di natura sociale, psicologica e familiare influenzano lo sviluppo dell'anoressia e il suo mantenimento. Il comportamento alimentare è infatti influenzato dalle condizioni sociali, dalle esperienze individuali e dai modelli culturali di riferimento.

Tra i principali fattori socioculturali associati all'anoressia nervosa troviamo i mass media, e l'idealizzazione della magrezza che possono contribuire a una insoddisfazione della propria immagine corporea e a svilupparne un rapporto negativo, che sfocia quindi in una preoccupazione eccessiva per il proprio peso (6).

Dal punto di vista dei fattori psicologici associati alla malattia prevalgono bassa autostima, depressione, e un'esagerata attenzione verso la propria forma fisica. A livello sociale invece hanno un impatto significativo i commenti e le critiche ricevute dai coetanei, un supporto sociale scarso e la diffusione di comportamenti dietetici all'interno del gruppo dei pari (6).

Tra i fattori ambientali più importanti ci sono quelli di natura familiare, che sono proprio uno degli elementi maggiormente studiati: quest'ultimi, infatti, possono influenzare il rapporto dell'individuo con la propria immagine corporea, l'alimentazione e la gestione delle emozioni (6). Le famiglie che presentano casi di anoressia nervosa al loro interno sono caratterizzate da conflitti e ostilità, iperprotezione, e soprattutto difficoltà comunicative. L'articolo evidenzia ulteriori fattori che possono aumentare il rischio di sviluppare la patologia, tra questi: richieste genitoriali rigide, scarso coinvolgimento familiare e livelli elevati di perfezionismo; ciò è dovuto al fatto che questi fattori contribuiscono a creare un clima familiare caratterizzato da elevata tensione e scarso spazio per l'autonomia individuale, aumentando la vulnerabilità allo sviluppo dell'anoressia nervosa. Si è evidenziata anche una correlazione con la presenza di disturbi psichiatrici nei membri del nucleo familiare, come depressione, abuso di alcol o sostanze, disturbi affettivi (6). Secondo gli autori anche il ruolo della figura materna potrebbe influenzare lo sviluppo del disturbo; infatti, secondo la "modelling theory" le adolescenti potrebbero imitare i comportamenti alimentari della madre, sviluppando a loro volta una maggiore attenzione al peso e al controllo dell'alimentazione (6).

Infine, anche eventi traumatici o fattori stressanti, come episodi di violenza sessuale, o fisica, lutti familiari e traumi relazionali sembrano giocare un ruolo determinante

nella manifestazione della malattia. Infatti, alcuni studi hanno osservato un aumento della frequenza di eventi negativi nell'anno precedente allo sviluppo del disturbo, suggerendo una correlazione tra queste esperienze e la vulnerabilità psicologica dell'individuo (6).

Sebbene in passato l'anoressia nervosa fosse considerata principalmente associata a conflitti legati alle fasi dello sviluppo, amplificati da rigidi modelli culturali e particolari dinamiche familiari, le evidenze più recenti suggeriscono una visione più ampia del disturbo. Gli autori sottolineano infatti che nel corso degli anni e nei diversi contesti geografici, nonostante i cambiamenti culturali e sociali avvenuti, alcuni fattori di vulnerabilità risultano comunque associati alla malattia. Ciò suggerisce che il disturbo si adatti ai cambiamenti mantenendo tuttavia alcuni elementi di vulnerabilità di fondo (6).

3.2 INTERAZIONE GENE-AMBIENTE

Uno dei principali modelli proposti per spiegare l'insorgenza dell'anoressia nervosa è quello dell'interazione gene-ambiente. Secondo tale modello, la sensibilità agli stimoli ambientali di ciascun individuo può variare in funzione della loro predisposizione genetica. Infatti, persone esposte agli stessi fattori presentano risposte diverse e sviluppano quindi diversi livelli di vulnerabilità alla malattia (5). Le teorie tradizionali socioculturali non sono sufficienti a spiegare perché a seguito dell'esposizione agli stessi modelli culturali, quali ideali di magrezza estremamente diffusi soprattutto nelle società occidentali, solo alcune persone sviluppino il disturbo. Il modello dell'interazione gene-ambiente suggerisce quindi che tale differenza sia dovuta almeno in parte a caratteristiche genetiche individuali (5). L'autore propone come esempio il comportamento dietetico restrittivo. Si possono osservare due situazioni differenti: alcuni individui, con una vulnerabilità minore dal punto di vista genetico, riescono a intraprendere una dieta, considerarla una esperienza avversa e tornare alle normali abitudini alimentari. Altri soggetti, invece, che presentano una vulnerabilità genetica maggiore, trovano la restrizione alimentare particolarmente gratificante, in quanto provvede una sensazione di controllo o di successo personale, o porta a una riduzione degli stati emotivi negativi. Tali risposte quindi, in presenza di una predisposizione genetica, possono aumentare il rischio di sviluppare l'anoressia nervosa, favorendo il mantenimento di un comportamento alimentare sempre più rigido (5). Questi risultati supportano quindi l'idea che né la genetica, né l'ambiente siano sufficienti, singolarmente, a spiegare la comparsa della malattia. Essa è piuttosto considerata il risultato dell'interazione tra predisposizione genetica ed esposizione a determinati fattori ambientali (5).

3.3 TRASMISSIONE DEL RISCHIO

Oltre al modello di interazione gene-ambiente, l'autore propone anche un modello basato sulla correlazione gene-ambiente, secondo cui determinati fattori ambientali possono essere influenzati a loro volta dalla predisposizione genetica dell'individuo (5). Ciò significa che genetica e ambiente, in questo caso, non agiscono come fattori indipendenti ma si influenzano reciprocamente, contribuendo allo sviluppo e al mantenimento del disturbo. Alcuni studi hanno infatti evidenziato che gli individui nati prematuramente o con basso peso alla nascita presentano un rischio di sviluppare l'anoressia nervosa pari a 3.6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (5). Parallelamente, le donne che hanno una storia di anoressia nervosa presentano un maggiore rischio di affrontare complicanze durante la gravidanza come problematiche ostetriche, basso peso neonatale, mortalità perinatale e prematurità (5). L'autore ipotizza che una predisposizione genetica all'anoressia nervosa possa rendere particolarmente difficile il raggiungimento di un adeguato incremento di peso durante la gravidanza, implicando quindi che un fattore apparentemente ambientale, come la nutrizione materna insufficiente, possa essere influenzato indirettamente da una vulnerabilità genetica preesistente (5). Secondo questo modello, l'autore definisce anche il fenomeno del "ciclo del rischio", in cui i fattori ambientali e genetici si influenzano a vicenda, perpetuando la suscettibilità alla malattia. La nascita di figli prematuri o sottopeso potrebbe infatti rappresentare un ulteriore fattore di rischio per il futuro sviluppo dell'anoressia nervosa dell'individuo stesso, contribuendo alla trasmissione tra generazioni della vulnerabilità (5).

Infine, alcune evidenze suggeriscono che donne con una storia di anoressia nervosa possano avere difficoltà maggiori nell'allattamento e nella gestione dell'alimentazione dei figli. In tali casi il bambino potrebbe essere esposto non solo a una predisposizione genetica al disturbo ma anche a un ambiente familiare in cui il cibo e l'alimentazione sono associati a stati di ansia. Ciò potrebbe contribuire maggiormente al rischio di sviluppare il disturbo e rappresenta un esempio di correlazione gene-ambiente (5).

4. TERAPIE

4.1 TERAPIE PSICOLOGICHE

Tra gli approcci psicologici usati per il trattamento dell'anoressia nervosa troviamo due metodi principali: family based treatment (FBT) e cognitive behavioral therapy-enhanced (CBT-E). La FBT, nota anche come metodo Maudsley, è il trattamento preferenziale per i pazienti di età adolescenziale e si incentra sulla famiglia, considerandola come una risorsa fondamentale per il recupero dei pazienti. Il trattamento consiste di tre fasi: "rinutrimiento e ripristino del peso", "restituire gradualmente la responsabilità all'adolescente", "stabilire una sana identità adolescenziale" (7). Durante ciò i genitori svolgono un ruolo attivo di riprendere il controllo dall'anoressia mentre i fratelli hanno un ruolo di supporto verso il paziente nell'arco del processo terapeutico (7). Diversi studi hanno evidenziato l'efficacia di questo trattamento, presentando tassi di remissione elevati e miglioramenti dello stato nutrizionale e della sintomatologia psicologica. Il CBT-E è invece uno degli approcci usati maggiormente negli adulti, e corrisponde alla versione potenziata di CBT, focalizzata specificamente per i disturbi alimentari. Questo trattamento consiste di 40 sedute e si concentra "sulla regolarizzazione dei modelli alimentari, sull'eliminazione dell'esercizio fisico o altri comportamenti compensatori, e sulla sfida delle cognizioni che favoriscono la sovravalutazione di forma e peso" (7). Gli studi hanno evidenziato miglioramenti sia del peso che dei sintomi associati alla malattia, con una buona accettabilità del trattamento e i risultati ottenuti riescono ad essere mantenuti anche nei mesi successivi alla fine della terapia (7). Nel complesso le evidenze disponibili indicano che nessun trattamento psicologico si è dimostrato chiaramente superiore agli altri.

4.2 TERAPIE FARMACOLOGICHE

Per quanto riguarda le terapie farmacologiche numerosi studi hanno evidenziato l'uso di antidepressivi, ansiolitici, e farmaci antipsicotici nel trattamento dell'anoressia nervosa. Inizialmente gli antidepressivi sembravano promettenti in quanto i pazienti presentavano anche sintomi ansiosi, ossessivo-compulsivi e depressivi (7). Tuttavia, successive ricerche, eseguite somministrando farmaci effettivi a un gruppo di pazienti, e farmaci placebo all'altro gruppo, hanno evidenziato che non c'erano differenze significative tra i due. I risultati ottenuti implicano quindi che farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), tra cui fluoxetina, citalopram e sertralina non favoriscono significativamente il recupero di peso da parte dei pazienti, e non migliorano la sintomatologia associata alla malattia, rispetto al placebo (7). Le

difficoltà nell'individuare farmaci efficaci nel trattamento dell'anoressia nervosa sono inoltre aggravate dagli effetti collaterali medici di malnutrizione e sottopeso (7).

Negli ultimi anni sono stati considerati anche antipsicotici atipici, come l'olanzapina. Alcuni studi clinici hanno evidenziato che questo farmaco pur non mostrando benefici significativi sulla sintomatologia psicologica, può favorire un modesto aumento ponderale degli individui affetti da anoressia nervosa (7). Tuttavia, attualmente non esiste una terapia farmacologica specifica, capace di trattare tutti i diversi aspetti del disturbo. Il trattamento continua quindi a basarsi su interventi nutrizionali e psicologici, mentre la terapia farmacologica rappresenta un supporto complementare, piuttosto che una soluzione (7).

4.3 PROSPETTIVE FUTURE

Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove tecniche terapeutiche per l'anoressia nervosa, basate sulla neuromodulazione. Queste sono focalizzate sulla componente biologica e neurologica della malattia, e mirano infatti a modificare l'attività di specifiche aree cerebrali coinvolte nella patogenesi del disturbo (7). Attualmente, tra le principali tecniche oggetto di studio ci sono la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS), e la stimolazione cerebrale profonda (DBS). Diversi studi preliminari hanno evidenziato miglioramenti della sintomatologia associata al disturbo e del peso corporeo, implicando un potenziale beneficio di questi approcci nei pazienti resistenti ai trattamenti convenzionali o con forme gravi (7). Nonostante ciò, queste metodiche sono ancora in fase di studio e attualmente non rappresentano trattamenti di prima linea. Saranno infatti necessarie ulteriori ricerche per definire il loro ruolo nella pratica clinica, e per valutarne l'efficacia e sicurezza a lungo termine (7).

5. CONCLUSIONI

L'obiettivo di questo elaborato è stato di analizzare il ruolo dei fattori genetici e ambientali nello sviluppo dell'anoressia nervosa.

L'anoressia nervosa rappresenta uno dei disturbi psichiatrici più gravi e complessi, caratterizzato da un'eziologia multifattoriale. Gli studi gemellari e familiari hanno evidenziato una componente ereditaria significativa, mentre gli studi più recenti di GWAS hanno identificato l'esistenza di diversi loci collegati al rischio di sviluppare la malattia. Ciò suggerisce che il disturbo abbia una natura poligenica, inoltre i risultati hanno evidenziato che i geni coinvolti siano associati a processi neurologici e

metabolici, supportando l'idea che l'anoressia abbia una componente metabo-psichiatrica. Oltre alla predisposizione genetica è stato evidenziato il ruolo dei fattori ambientali, come dinamiche familiari, eventi stressanti ed elementi socioculturali che possono contribuire all'insorgenza del disturbo. Pur essendo di natura diversa entrambi i fattori si influenzano reciprocamente attraverso meccanismi di interazione e correlazione gene-ambiente, non risultano infatti indipendenti tra loro. Dal punto di vista terapeutico, gli approcci più frequentemente utilizzati sono quelli di carattere nutrizionale e psicologico. Tra questi si evidenziano la terapia FBT per i pazienti adolescenti, e CBT-E per gli individui di età adulta. Nonostante ciò, i tassi di ricaduta rimangono elevati. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, attualmente essa non è ancora usata per trattare efficacemente e pienamente la malattia.

In conclusione, l'anoressia nervosa deve essere considerata una patologia grave e complessa, i cui meccanismi non sono ancora completamente chiariti. Sono necessarie ulteriori ricerche per riuscire a comprendere estensivamente i meccanismi biologici e ambientali alla base del disturbo e poter formulare strategie preventive e terapeutiche più efficaci e personalizzate.

BIBLIOGRAFIA

1. Berthold N, Pytte J, Bulik CM, Tschöchner M, Medland SE, Akkari PA. Bridging the gap: Short structural variants in the genetics of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2022;55(6):747-753.

Link: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9545787/>

2. Kipman A, Gorwood P, Mouren-Siméoni MC, Adès J. Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry*. 1999;14(4):189-198.

Link: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/genetic-factors-in-anorexia-nervosa/BA6BC298250AF65699FFBB387E38746D>

3. Bulik CM, Kleiman SC, Yilmaz Z. Genetic epidemiology of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(6):383-388.

Link: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5356465/>

4. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, Hübel C, Coleman JRI, Gaspar HA, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabolic-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet*. 2019;51(8):1207-1214.

Link: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6779477/#S1>

5. Bulik CM. Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(5):335-339.

Link: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1197278/>

6. Del Casale A, Adriani B, Modesti MN, et al. Anorexia nervosa and familial risk factors: a systematic review of the literature. *Curr Psychol*. 2023;42:25476-25484.

Link: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12144-022-03563-4>

7. Muratore AF, Attia E. Current Therapeutic Approaches to Anorexia Nervosa: State of the Art. *Clin Ther*. 2021;43(1):85-94.

Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291820305166>

8. Himmerich H, Treasure J. Anorexia nervosa: diagnostic, therapeutic, and risk biomarkers in clinical practice. *Trends Mol Med*. 2024 Apr;30(4):350-360.

Link: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-494\(24\)00002-9](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-494(24)00002-9)

9. Our World in Data. Share of the population with an eating disorder. Data adapted from IHME, Global Burden of Disease. 2023.

Link: <https://ourworldindata.org/grapher/eating-disorders-prevalence?time=earliest..latest&mapSelect=~CHL>

10. Bang L, Bahrami S, Hindley G, Smeland OB, Rødevand L, Jaholkowski PP, et al. Genome-wide analysis of anorexia nervosa and major psychiatric disorders and related traits reveals genetic overlap and identifies novel risk loci for anorexia nervosa. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):291.

Link: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10474135/>